

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 浦 钟月

論 文 題 目

Important Role of Concomitant Lymphangiogenesis for
Reparative Angiogenesis in Hindlimb Ischemia

(虚血肢における修復性血管新生にはリンパ管新生が重要な役割を果たす)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

古森公浩 


名古屋大学教授

委員

碓氷卓彦 

名古屋大学教授

委員

葛谷雅文 

名古屋大学教授

指導教授

室原豊明 

論文審査の結果の要旨

今回、マウスの片側下肢虚血（HLI）モデルを使用して、修復血管新生における組織リンパ管新生の潜在的な役割を検討した。まず、虚血肢の修復性血管新生過程において、協調して内因性組織リンパ管新生も誘導されているのか否かを観察した。次に、リンパドレナージ機能障害を模倣した長期の浮腫は、果たして、虚血組織における修復性血管新生と血液灌流の回復に悪影響を及ぼすのか否かを実証するために、人工浮腫モデルを作成し検討した。さらに、脂肪由来再生細胞（ADRCs）の移植によって、虚血肢における内因性リンパ管新生の誘導が増強されるか否か、リンパ管新生促進が血流回復に寄与するのか否かを調べた。最後に、血管内皮細胞増殖因子受容体 3（VEGF-R3）特異的阻害剤である MAZ51 を用いて、リンパ管新生の阻害が HLI の血液灌流回復に悪影響を及ぼすことに繋がるのか否かを調査した。これらの結果からは、虚血組織における組織リンパ管新生を調節することは、従来 of 血行再建術や血管新生療法に加えて、虚血性疾患の新たな治療標的となる可能性が示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 以前、室原先生のグループは、マウス尾部リンパ浮腫モデルを用いて、脂肪由来再生細胞（ADRC）の移植が、リンパ管新生を誘導し、局所に蓄積した炎症細胞と組織浮腫を軽減することにより、リンパ浮腫治療に繋がる可能性を報告した。また、その機序として、障害組織に移植された ADRC は血管内皮細胞増殖因子 C（VEGF-C）を分泌することによる、パラクライン効果が示されている。

2. 虚血組織における内因性の血管新生およびリンパ管新生のタイミングに関する検討結果からは、血管新生が虚血第 3 病日で開始したのに対し、リンパ管新生は虚血性障害後の第 5 病日で開始したことが明らかとなった。従って、リンパ管新生は修復性血管新生のイニシエーターではないが、おそらく、虚血組織における血管新生のための周囲の環境を改善（wound bed preparation; 創面環境調整）することで血管新生に寄与することが考えられる。

3. Cell Tracker で蛍光標識された ADRC を虚血肢へ移植した検証実験からは、移植後の ADRC の局所生着率は低く、残存する ADRC もリンパ管内皮細胞のマーカールとは一致しないことが示された。これらの結果は、移植された ADRC が体内でリンパ管内皮細胞に分化して、新規のリンパ管構築に寄与するという直接的なメカニズムは極めて限定的であることを示唆している。したがって、同結果及び移植された細胞が VEGF-C を分泌する結果とを併せて、パラクライン効果が ADRC 移植による障害組織におけるリンパ管新生促進の主要なメカニズムであると考えられる。

以上の理由による、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	浦 钟月
試験担当者	主査	志 森 公 浩	副査 ₁	碓 氷 尊 亨
	副査 ₂	葛 谷 雅 文	指導教授	室 原 豊 明
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ADRCs移植は、動物二次性リンパ浮腫モデルにおいて、リンパ管新生を誘導しリンパ浮腫治療に繋がるという報告はあるのか。 2. 虚血組織におけるリンパ管新生の役割は、修復的血管新生のイニシエーターであるか？ 3. 移植されたADRCsのリンパ管新生促進機序として、直接リンパ管内皮細胞へ分化して、新規のリンパ管を構築する直接機序は検討したか？ <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、循環器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				